UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT ACTUEL DE LA DIPHTÉRIE. SES RÉSULTATS.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 5 mars 1945

PAR

Pierre-Jean RIPPE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DES ÉPIDÉMIES

Né à Touvre (Charente), le 27 mai 1914

Examinateurs de la Thèse :

MM. DUBREUIL, professeur..... *Président*

DE GRAILLY, professeur..... *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé..... *Juges*

FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

RIPPE (Pierre-Jean)

Contribution à l'étude du traitement actuel de la diphtérie. Ses résultats. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 44 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 76.)

RIPPE (Pierre-Jean)

Contribution à l'étude du traitement actuel de la diphtérie. Ses résultats. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 44 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 76.)

RIPPE (Pierre-Jean)

Contribution à l'étude du traitement actuel de la diphtérie. Ses résultats. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 44 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 76.)

RIPPE (Pierre-Jean)

Contribution à l'étude du traitement actuel de la diphtérie. Ses résultats. — Bordeaux, impr. E. Drouillard, 1945. In-8°, 44 p., figure.

(Thèse Médec. Bordeaux. 1944-1945. N° 76.)

UNIVERSITÉ DE BORDEAUX

FACULTÉ MIXTE DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE

1944-1945 — N° 76

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT ACTUEL DE LA DIPHTÉRIE. SES RÉSULTATS.

THÈSE POUR LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue publiquement le lundi 5 mars 1945

PAR

Pierre-Jean RIPPE

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX

MÉDAILLE DE BRONZE DES ÉPIDÉMIES

Né à Touvre (Charente), le 27 mai 1914

Examinateurs de la Thèse

MM. DUBREUIL, professeur..... *Président*

DE GRAILLY, professeur..... *Juges*

PIÉCHAUD, agrégé..... *Juges*

FONTAN, agrégé..... *Juges*

BORDEAUX

IMPRIMERIE E. DROUILLARD

3, PLACE DE LA VICTOIRE

1945

FACULTÉ DE MÉDECINE ET DE PHARMACIE DE BORDEAUX

DOYEN : M. DUPÉRIÉ — ASSESSEUR : M. LABAT

PROFESSEURS HONORAIRES :

MM. DENIGÈS, BEILLE, DUPOUY, A. MANDOUL,
PETGES, GUYOT, ABADIE, ANDÉRODIAS, ROCHER, LANDE, DUVERGEY, CARLES

PROFESSEURS :

	MM.
Clinique médicale	N... / DUPÉRIÉ
Clinique chirurgicale et gynécologique	JEANNENEY
Clinique chirurgicale	PAPIN
Pathologie et thérapeutique générales	N...
Clinique d'accouchements	RIVIÈRE
Anatomie pathologique et microscopie clinique	DE GRAILLY
Anatomie	VILLEMIN
Anatomie générale et histologie	G. DUBREUIL
Hygiène	LEURET
Médecine légale et déontologie	DERVILLÉE
Electroradiologie et clinique d'électricité médicale	RÉCHOU
Chimie	CHELLE
Botanique et matière médicale	GOLSE
Pharmacie	VITTE
Zoologie et parasitologie	SIGALAS

	MM.
Médecine expérimentale	N...
Physiologie	FABRE
Clinique ophtalmologique	BEAUVIEUX
Clinique chirurgicale infantile et orthopédie	LOUBAT
Clinique des maladies infectieuses	DAMADE
Chimie biologique et médicale	MACHEBŒUF
Physique médicale et pharmaceutique	N...
Médecine coloniale et Clinique des maladies exotiques	BONNIN
Clinique des maladies cutanées et syphilitiques	JOULIA
Clinique des maladies des voies urinaires	DARGET
Clinique des maladies nerveuses et mentales	DELMAS-MARSALET
Clinique d'oto-rhino-laryngologie	N...
Toxicologie et hygiène appliquée	LABAT
Hydrologie thérapeutique et Climatologie	CREYX
Clinique odonto-stomatologique	DUBECQ

MM. PÉRY (Obstétrique), PERRENS (Maladies mentales),
CHARRIER (Chirurgie générale), FAUGÈRE (Obstétrique).

AGRÉGÉS EN EXERCICE :

	MM.
Anatomie	DUFOUR
Physiologie	FRANCK
Médecine générale	PIECHAUD / N... / N... / FONTAN / BROUSTET / N... / SARIC / DUBARRY
Chirurgie générale	N... / MASSÉ

	MM.
Chirurgie générale	N... / MAGENDIE / POUYANNE
Obstétrique	N... / MAHON
Ophtalmologie	N...
Oto-rhino-laryngologie	DESPONS
Dermatologie et syphiligraphie	N...
Physique médicale	N...
Chimie générale pharmaceut. et toxicologie.	CASTAGNOU
Histoire naturelle pharmaceutique	GIRARD
Pharmacie	MESNARD / GRANGER
Histoire naturelle médicale et parasitologie.	R. MANDOUL

COURS COMPLÉMENTAIRES :

	MM.
Médecine opératoire	MASSÉ
Accouchements	MAHON
Puériculture	FAUGÈRE
Zoologie et parasitologie	R. MANDOUL
Médecine légale	N...
Urologie	N...
Législation pharmaceutique	POPLAWSKI
Ophtalmologie	N...

	MM.
Anatomie	J. BEAUVIEUX
Chimie minérale	CASTAGNOU
Botanique	GIRARD
Cryptogamie	GIRARD
Pharmacie galénique	MESNARD
Bactériologie	MOUREAU
Physiologie	Mlle ROUGIER
Chimie biologique	TAYEAU
Parasitologie et biologie appliquées	PAUTRIZEL

Le Secrétaire de la Faculté : ROUGERIE.

Par délibération du 5 août 1879, la Faculté a arrêté que les opinions émises dans les Thèses qui lui sont présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs, et qu'elle entend ne leur donner ni approbation ni improbation.

R. UNIV. BIBLIOTHEEK LEIDEN

A MES PARENTS

A MA SŒUR

A MA FIANCÉE

Qu'ils trouvent ici l'expression de ma profonde affection et de toute ma gratitude.

A MES ANCIENS CAMARADES DU STALAG X B

En souvenir des heures sombres que nous avons partagées.

A MES MAITRES

A MES JUGES

CONTRIBUTION A L'ÉTUDE DU TRAITEMENT ACTUEL DE LA DIPHTÉRIE. SES RÉSULTATS.

INTRODUCTION

1894-1944. Durant ces cinquante années de sérothérapie antidiphtérique, les opinions, quant aux doses qu'il faut employer, ont été variables. Après les doses relativement minimes du début, il apparut bientôt nécessaire de les augmenter, le sérum paraissant avoir une action moindre. Cette augmentation donna lieu à bien des échanges de vue et l'on pouvait se demander quelles doses il serait nécessaire d'injecter au bout de cent ans de pratique.

Vinrent les quatre années sombres de l'occupation. Entre tous les maux que celle-ci nous apporta, il en est un qui devait intéresser tout médecin, dans l'intérêt de ses malades : la raréfaction des produits pharmaceutiques. La production du sérum antidiphtérique connut, elle aussi, les « restrictions ». L'Institut Pasteur de Paris, par suite des circonstances, ne fut plus en mesure de procurer à la France tout le sérum nécessaire, d'autant plus qu'une épidémie de diphtérie s'était étendue à travers tout le pays et devait persister plusieurs années.

Il apparut donc nécessaire de réglementer la vente du sérum et d'essayer d'en réduire la consommation. Ce fut l'objet de l'arrêté ministériel du 20 janvier 1944. Il prescrivait de n'employer que des doses maxima de 80.000 unités, alors que des injections de 100.000, 200.000 unités étaient

couramment pratiquées. Encore chaque médecin ne pouvait-il prescrire sur ordonnance que 40.000 unités et fallait-il une autorisation spéciale pour percevoir les 40.000 qui pouvaient être encore jugées nécessaires.

Alors que Lereboullet était partisan de fortes doses, réparties sur plusieurs jours, jusqu'à disparition complète des fausses membranes, les travaux de Ramon et Debré avaient montré que des doses moindres étaient suffisantes et que le reste paraissait être inutile.

Il n'était peut-être pas toutefois sans danger de rendre obligatoires ces nouvelles mesures restrictives au sujet des doses de sérum. N'allait-on pas aboutir à une recrudescence de la mortalité ? Il était intéressant de voir les résultats obtenus et de les comparer aux résultats antérieurs. Ce fut l'objet de ce travail.

Mais si le sérum constitue la partie essentielle du traitement de la diphtérie, il n'en est pas toute la médication et il ne faut pas pour cela les négliger. Depuis quelques années, Ramon a pu mettre au point la méthode de la séro-anatoxithérapie. Celle-ci, facile et presque sans réaction, permet de substituer sans transition l'immunité active à l'immunité passive, empêchant ainsi un retour offensif de la maladie. Il semble, de plus, que la formation de cette immunité active intervient en empêchant l'apparition des paralysies tardives; celles-ci sont peut-être moins inquiétantes que les paralysies précoces, mais si elles évoluent le plus souvent favorablement, il n'en est pas moins vrai qu'elles prolongent la maladie et continuent ainsi à réduire l'activité du malade.

Enfin la diphtérie ne consiste pas seulement en une angine; elle peut se dissimuler derrière les masques les plus divers. Chez le nourrisson, elle se présente sous la forme d'un coryza; du pharynx elle peut s'étendre au larynx et même aller jusqu'à entraîner des broncho-pneumonies; elle peut se dissimuler sur la peau, au niveau d'une excoriation, sur certaines muqueuses, sur la conjonc-

tive : toutes formes que nous pouvons combattre efficacement, car nous possédons contre elles une arme spécifique.

Nous avons essayé de passer rapidement en revue toutes ces différentes formes en indiquant le traitement qui était pratiqué dans le service de diphtérie de M. Aubertin, à l'hôpital des Enfants. Nous n'avons certes pas la prétention d'apporter dans ce travail quelque nouveauté, mais s'il n'a servi même qu'à revoir des connaissances acquises au contact de nos Maîtres, déjà il n'aura pas été inutile.

Nous tenons à remercier d'une façon toute particulière M. le Professeur Dubreuil qui voulut bien nous faire l'honneur d'accepter la présidence de cette thèse et M. Aubertin qui, après nous avoir donné le sujet de ce travail, s'intéressa à son élaboration.

LA SÉROTHÉRAPIE DANS L'ANGINE DIPHTÉRIQUE

I. — Posologie du sérum

Les doses de sérum utilisées dans le traitement de la diphtérie ont subi, depuis cinquante ans, certaines variations dans leur quantité. Si Roux pouvait annoncer qu'en employant 10 à 20 cm^3 de sérum pour chaque malade, la mortalité de cette maladie infectieuse avait baissé de 50 à 26 %, en vue de réduire ce chiffre de 26 %, il était naturel de penser qu'on pourrait y parvenir en augmentant les doses de sérum. Effectivement, la mortalité baissa peu à peu jusqu'aux environs de 10 %, mais cette augmentation ne fit que progresser et n'avait plus de limites. Frapper vite, fort et longtemps (Lereboullet), c'est-à-dire donner des doses élevées, précocement et injectées durant plusieurs jours. Aujourd'hui, si l'accord est unanime sur la nécessité d'intervenir aussi précocement que possible, les opinions varient sur la quantité de sérum à employer et sur l'opportunité d'une prolongation de ce traitement sérique.

Alors que Marfan, vers 1909, conseillait d'injecter 8.000 à 10.000 unités antitoxiques chez le grand enfant, et jusqu'à 16.000 dans les formes graves, que Comby employait aussi les mêmes doses, depuis cette époque jusque vers 1930, ces doses n'ont cessé d'augmenter pour atteindre 100.000, 200.000, et même, au Danemark (Bie), 800.000 unités.

Bien qu'elles aient été injectées en plusieurs fois et réparties sur plusieurs jours, on peut cependant se demander s'il n'est pas indifférent d'introduire chez un

malade gravement atteint, dont les reins sont toujours altérés du fait de l'intoxication diphtérique, une telle quantité d'albumines hétérogènes.

Cette question mise à part, est-il même seulement nécessaire d'injecter une telle quantité de sérum pour obtenir l'effet désiré ? Puisque le rôle du sérum est d'introduire dans l'organisme des antitoxines, il suffit d'en injecter la quantité nécessaire pour élever le taux antitoxique du sérum sanguin suffisamment haut afin de pouvoir lutter contre la toxine diphtérique avec efficacité afin de la neutraliser et maintenir ce taux suffisamment de temps, environ quelques semaines.

Les recherches expérimentales de Schick, de Kaddowitz avaient montré que la dose de 500 unités par kilogramme de poids était maxima, au delà rien de plus ne pouvait être obtenu et était inutile. Mais ces notions avaient été abandonnées.

En 1939, deux opinions s'affrontaient. L'une préconisait l'emploi de fortes doses de sérum, étagées et réparties sur plusieurs jours, injections répétées aussi longtemps que les fausses membranes n'avaient pas complètement disparu. L'autre, avec Debré et Ramon, préconisait des doses plus restreintes de 20.000 à 80.000 unités antitoxiques, suivant la gravité ou la malignité des cas, doses injectées en une seule fois.

Mais depuis quatre ans est apparue une épidémie de diphtérie qui s'est étendue à toute la France. L'Institut Pasteur de Paris, qui était le fournisseur de sérum antidiphtérique, par suite des maux de l'occupation, ne fut plus en mesure de fournir les quantités de sérum qu'il eût été nécessaire. Force fut donc de restreindre les doses, ou tout au moins d'essayer de les limiter. A cet effet, un arrêté ministériel du 20 janvier 1944 donnait une réglementation à l'emploi du sérum. Il prescrivait que, dans l'immense majorité des cas, une dose de 40.000 unités était suffisante. Toutefois, une dose complémentaire pouvait être obtenue,

si elle était jugée indispensable, avec autorisation d'un médecin contrôleur désigné à cet effet dans chaque département.

Dès son arrivée dans le service, en mai 1942, M. Aubertin, autant par doctrine que par nécessité, diminua les doses de sérum jusqu'alors employées et en fixa le maximum à 60.000 unités.

Si l'on calcule, sur la totalité d'une année, le chiffre moyen de la dose employée par malade, on s'aperçoit que ces chiffres avaient progressivement augmenté. Depuis 1938, le nombre d'unités antitoxiques injectées avait crû jusqu'à 1941 pour atteindre 82.500 unités par malade, ce qui laisse donc entendre que si certains malades recevaient moins, d'autres recevaient davantage. C'est ainsi que pour des enfants de huit à dix ans, il était courant d'employer des doses de plus de 100.000 unités.

En 1943, devant la raréfaction du sérum, devant la difficulté de se le procurer parce que la production en était devenue difficile, ce chiffre moyen d'unités par malade a nettement diminué. Il n'est plus que de 36.900. En 1944, ce chiffre se maintient à peu près au même niveau : nous obtenons une moyenne de 33.200 unités antitoxiques par enfant.

Nous avons dit que les doses employées s'étageaient entre 20.000 et 60.000 unités selon les cas. En effet, il n'existe pas dans le service de « dose standard », commune à chaque malade. Il est bien évident qu'un malade présentant un simple coryza ou une angine bénigne doit recevoir une dose moindre et que celui présentant une angine d'allure maligne, gravement intoxiqué, doit recevoir la dose maxima jugée nécessaire.

Ainsi, durant plus de deux années, les doses de sérum employé dans le traitement de la diphtérie ont été nettement réduites. Il était intéressant de voir les résultats obtenus, de voir s'ils indiquaient que cette méthode était juste ou erronée : ce que nous étudierons plus loin.

II. — Précocité du traitement

Le point essentiel et capital, qui permet d'obtenir dans ce traitement les meilleurs résultats, consiste essentiellement dans la précocité du traitement. Si des discussions, raisonnables, s'élèvent quant aux doses à employer, l'accord est unanime sur la précocité.

L'important n'est pas de fournir à l'organisme des doses d'antitoxines en nombre exagéré, pendant plusieurs jours, mais bien plutôt de les lui fournir sitôt qu'il en a besoin. La toxine diphtérique mise en circulation possède une affinité toute spéciale pour le tissu nerveux et se fixe sur lui. Le sérum n'a plus alors aucune action sur elle, il ne peut que la neutraliser avant sa fixation. Sécrétée dans la zone des fausses membranes, la toxine doit donc se heurter, dès le début de sa mise en circulation, contre la barrière des antitoxines qui l'empêcheront de réaliser les troubles polynévritiques qu'elle entraîne.

Pour mettre rapidement en œuvre ce traitement, il est donc nécessaire que le diagnostic de diphtérie soit rapidement posé. Il y faut, pour cela, diverses conditions. D'abord, que le malade soit rapidement amené au médecin et ne soit pas soigné dans sa famille, comme cela arrive bien souvent, par des gargarismes et de néfastes badigeonnages. Il faut ensuite que le médecin pense à la possibilité d'une diphtérie devant une angine atypique, car les fausses membranes ne sont pas toujours aussi caractéristiques que classiquement. C'est ainsi que l'aide du laboratoire peut être fort utile, à condition qu'elle soit rapide. L'ensemencement sur sérum coagulé d'un frottis de gorge demande déjà un temps bien long pour entraîner une décision qui doit être prise plus rapidement. Les méthodes nouvelles de Manzullo, de Legros, par addition au bouillon peptoné de sang et de tellurite de potassium, permettront peut-être, si elles sont vulgarisées, d'obtenir une réponse plus rapide.

Cependant, ce n'est pas uniquement le laboratoire qui doit décider. Il doit toujours y avoir, dans l'esprit du médecin, prééminence de la clinique sur le laboratoire. Bien que connaissant les accidents que peut entraîner et qu'entraîne le sérum, son emploi ne doit pas être différé lorsqu'il est jugé nécessaire. Il sera ensuite incapable de réparer les dégâts qui auront pu se faire pendant une telle attente, il ne peut qu'empêcher l'extension du mal.

Contre la diphtérie, la temporisation n'est pas permise. Les preuves cliniques le démontrent : lorsque la sérothérapie a été instituée au deuxième jour, la mortalité est inférieure à 8 % ; au quatrième jour, elle peut dépasser 15 % ; au sixième jour, elle est encore supérieure (Grenet).

Roux avait déjà remarqué que l'injection de sérum ne guérissait plus le cobaye lorsqu'elle était faite tardivement, et Ramon a montré que cette injection pratiquée six heures après l'injection d'une dose mortelle de toxine n'empêchait pas la mort. La toxine fixée ne peut plus être dissociée des cellules avec lesquelles elle s'est combinée. Si la toxine tétanique est déplacée au moyen de l'anesthésie au chloroforme, il n'en est pas de même de la toxine diphtérique (Ramon, Debré, Uhry). « On empêche le mal, mais on ne supprime pas celui qui est déjà fait », dit Grenet.

Donc, comme il est difficile de prévoir l'évolution ultérieure d'une diphtérie, l'injection de sérum doit être pratiquée dès que le diagnostic est porté et parfois sans attendre le résultat de l'ensemencement, seulement parce qu'il y a présomption de diphtérie. Les accidents sériques ne doivent pas faire redouter l'emploi du sérum lorsqu'il est nécessaire : frapper vite et juste. Un maître bordelais employait une formule imagée : « Une barrique de sérum ne remplace pas un jour de retard ».

III. — Injection unique de toute la dose

Si la dose de sérum à injecter dans la diphtérie donne lieu à de nombreuses discussions, la question de savoir si elle doit être faite en une seule fois ou répartie sur plusieurs jours n'est pas moins discutée.

Dans le service, la pratique de l'injection unique est de règle.

Cette pratique est encore basée sur les travaux de Ramon. Elle cherche à introduire, dès le début de la maladie, un nombre suffisant d'unités antitoxiques pour élever rapidement le taux antitoxique du sang et l'élever suffisamment haut pour assurer la neutralisation du poison sécrété par les bacilles de Löffler, ceci jusqu'à la guérison. Puisque ce taux se maintient assez élevé durant quelques semaines, pourquoi ne pas introduire dès le début la dose de sérum nécessaire à l'obtention de ce taux ? Quelquefois, devant des fausses membranes qui se détachent plus ou moins bien, on pourrait être amené à penser que l'introduction répétée, journalière, du sérum aiderait à les faire détacher plus vite.

Cependant, il n'est pas d'exemple que nous n'ayons pas toujours obtenu, au bout de deux ou trois jours, la fonte progressive des fausses membranes, l'amélioration de l'état général, la diminution des adénopathies. Localement, les résultats ont toujours été excellents.

Comparativement, ne voyons-nous pas, parmi les malades qui nous sont envoyés, certains résultats médiocres obtenus par l'injection de doses fractionnées dont le total n'excède pas les nôtres ?

Enfin, si l'on admet que telle dose est suffisante, pourquoi faire en plusieurs fois ce qui peut être fait en une sans amener d'inconvénients, alors que le résultat cherché est le même ?

Le but de l'injection unique est de gagner du temps en portant le plus rapidement possible à un taux suffisant le titre antitoxique du sérum sanguin.

Si cette pratique de l'injection unique est une règle pour nous, elle n'est cependant pas un dogme. Nous voulons dire par là que nous avons adopté la façon de faire toute la dose de sérum dès la première injection, mais il peut arriver que, pour un malade dont l'état général et l'aspect des fausses membranes paraissait devoir nécessiter 30.000 unités de sérum, le lendemain l'amélioration habituelle au bout de vingt-quatre heures ne se soit pas produite ou insuffisamment. Il peut ainsi arriver que nous soyons amenés à réviser notre jugement de la veille et que nous pratiquions une seconde injection complémentaire, par exemple de 20.000 unités. Cependant, il n'est jamais question pour nous de refaire une troisième injection, surtout lorsque l'on a déjà injecté la dose de 60.0000 unités.

La dose injectée n'est pas calculée selon le poids du malade, comme l'admet Lesné. Il nous semble plus normal d'estimer la dose nécessaire de sérum selon la gravité apparente et de l'angine et de l'état général. Pour une angine bénigne, 20.000 à 30.000 unités; pour une angine grave, 40.000 unités; pour une angine d'allure maligne, d'emblée 60.000 unités.

IV. — Séro-anatoxithérapie

Le sérum confère au malade, en lui apportant les antitoxines dont il a besoin, une immunité passive. Celle-ci ne suffit pas toujours à mettre à l'abri des rechutes ou des récidives.

L'anatoxine de Ramon, au contraire, a pour but de faire apparaître dans l'organisme du sujet les antitoxines nécessaires à son immunité, antitoxines qu'il aura fabriquées : l'immunité est dite active.

Certains auteurs pensent que la disparition des antitoxines constituant l'immunité passive n'est pas sans influence sur la gravité de certaines manifestations tardives de la diphtérie. Cette opinion les conduit à pratiquer des

réinjections de sérum au cours de la maladie, injections qui ne sont pas toujours inoffensives.

Sachant qu'une atteinte de diphtérie n'immunise pas toujours, malgré une légère immunité active produite par le bacille lui-même et malgré l'immunité passive ne persistant pas mais diminuant pour disparaître au bout de quelques semaines, une récidive ultérieure reste donc possible. Selon Darré et Lafaille, on pourrait évaluer à 30 % les sujets qui, à la suite d'une première diphtérie, présentent une réaction de Sckick positive et ont dans le sang un taux inférieur à 1/30 d'unité antitoxique (critérium de l'immunité).

Il est donc utile de prémunir les malades contre les possibilités d'une récidive en essayant de substituer en eux, sans transition, l'immunité active à l'immunité passive.

Des recherches entreprises sur l'animal par Ramon, Richou, Djourichitch et Maccolini, il ressort que l'injection d'une forte dose de sérum antidiphtérique n'entrave en rien le développement de l'immunité active résultant des injections d'anatoxine faites, la première en même temps que le sérum, les autres après le sérum, à des intervalles de temps plus éloignés.

Les taux de l'immunité acquise sont sensiblement égaux que l'on fasse les mêmes doses d'anatoxine soit sans sérum antidiphtérique, soit en même temps que le sérum.

Nous pratiquons systématiquement cette méthode de la séro-anatoxithérapie dans le service. Quand on a injecté au malade une dose de sérum de 20.000 à 60.000 unités, selon la gravité des signes cliniques, nous faisons au malade la première injection d'anatoxine.

L'injection de sérum étant faite soit à l'abdomen, soit à la cuisse, dans le tissu cellulaire sous-cutané, nous injectons l'anatoxine à un endroit du corps distant de celui où a été injecté le sérum : habituellement dans une fosse sus-épineuse.

Ramon recommande de pratiquer, lors de la première

injection, une dose de 1/10 de centimètre cube de l'anatoxine purifiée titrant 150 unités au centimètre cube, et même chez l'adulte de commencer par 1/20 de centimètre cube. Puis il faut, deux jours après cette première injection, en pratiquer une seconde de 1/2 centimètre cube. Ensuite, tous les cinq jours, une injection à la dose de 1, puis 2 et parfois 3 et 4 centimètres cubes, soit un total de trois à quatre injections, au minimum.

Dans le service, où il n'y a que des enfants, nous pratiquons d'emblée une injection de 2 centimètres cubes d'anatoxine mixte (antidiphtérique, antitétanique) titrant 30 unités par centimètre cube.

La deuxième injection est faite quinze jours plus tard à la dose semblable de 2 centimètres cubes. La troisième, après le même intervalle de temps, est encore de 2 centimètres cubes.

Les réactions obtenues par cette méthode sont minimes. Lors de la première injection, elles sont à peu près nulles. En dehors de la légère brûlure ressentie, sensation normale à chaque nouvelle réinjection, le lendemain apparaît une légère gêne fonctionnelle au niveau du territoire injecté et dans les muscles correspondants, disparaissant au bout de deux jours. La température reste alors celle occasionnée par la diphtérie et il est rare qu'après la double injection de sérum et d'anatoxine cette température ne commence pas à baisser dès le lendemain.

Lors de la deuxième injection, les réactions sont un peu plus marquées. Localement elles consistent toujours en une légère sensation de brûlure et un peu d'impotence. Peut apparaître à ce moment un léger placard érythémateux, généralement peu étendu, du type urticarien, accompagné d'un peu de prurit; il est ainsi le siège d'une douleur relativement bénigne. On peut rencontrer, au cours de cas plus marqués mais quelque peu exceptionnels, une légère adénopathie sans périadénite dans le creux axillaire correspondant, adénopathie non généralisée aux autres territoires

lymphatiques. La température montre une légère réaction. Le plus souvent ce n'est qu'une fébricule à 37°5, 37°8, persistant deux ou trois jours, quelquefois davantage. D'autre fois, on obtient, dès le soir même qui suit l'injection, un clocher thermique à 38° ou 38°5, rarement jusqu'à 39° ou au-dessus, puis dès le lendemain c'est le début d'une chute en lysis pour atteindre la normale en trois ou cinq jours au maximum. La réaction locale, dans ces cas, peut être plus accentuée; l'état général légèrement atteint : l'enfant est fatigué, anorexique, la langue peut devenir légèrement saburrale.

A la troisième injection, les malades ayant présenté une réaction faible lors de la seconde, ou font une réaction sensiblement égale, ou plus souvent restent sans réaction appréciable; ceux ayant présenté après la deuxième une réaction plus marquée, font une réaction relativement faible ou tout au plus égale.

Ainsi, nous croyons pouvoir noter que la réaction se passe lors de la deuxième injection d'anatoxine. Nous pensons qu'elle est due à la mise en évidence d'un état allergique, allergie créée dans l'organisme de nos malades par le bacille diphtérique et par la première injection d'anatoxine, état spécial fait d'immunité et d'hypersensibilité vis-à-vis des protéines hétérogènes.

Les résultats de cette méthode nous paraissent être doubles. Comme nous l'avons déjà dit, elle permet à l'organisme de créer une immunité active. Darré et Lafaille ont essayé de vérifier, par des dosages successifs, cette immunité et ont vu qu'elle atteint en moyenne une demi-unité antitoxique dans le sérum des sujets et souvent davantage. Cette immunité active, acquise, persiste des mois et peut être renforcée par l'injection de rappel faite environ un an plus tard.

Mais la séro-anatoxithérapie a un autre effet. En accord avec les observations de Debré et Mallet, de Darré et Lafaille, de Sohier et Jaulmes, il semble bien résulter de

cette méthode qu'elle aurait une heureuse action sur les formes malignes, mais aussi qu'elle met à l'abri des accidents tardifs.

Nous avons pu noter, en effet, que les paralysies tardives sont devenues rares, même au cours d'une angine maligne. Elles ne sont pas toutefois complètement disparues, mais lorsqu'elles surviennent, il nous semble qu'elles gardent une bénignité relative. Nous rapportons ainsi plus loin (observation II) l'observation d'un jeune malade atteint d'une diphtérie grave, du fait que nous étions en présence d'un bacille diphtérique virulent ayant provoqué rapidement une paralysie précoce du voile qui disparut au cours du traitement. Mais, exactement un mois après le début de sa maladie, apparaissait une paralysie vélo-palatine et une paralysie de l'accommodation. Les réflexes restèrent normaux, il n'y eut pas de troubles polynévritiques au niveau des membres.

Au contraire, nous avons pu observer plusieurs malades arrivés dans le service présentant des paralysies étendues aux membres inférieurs et au diaphragme, survenues un mois après une angine diphtérique traitée par une dose de sérum qui avait été correcte mais qui n'avaient pas reçu d'anatoxine. Parmi les malades intégralement soignés dans le service, par la séro-anatoxithérapie, nous n'avons jamais observé que quelques cas de paralysie du voile du palais accompagnée, dans deux cas, de troubles de l'accommodation. Ces troubles ont toujours parfaitement régressé.

Les résultats que la pratique de la séro-anatoxithérapie a paru nous donner nous semblent encourageants. Cette méthode est très simple, elle entraîne peu de réactions, on pourrait même dire qu'elles sont nulles. Dans un seul cas, que nous considérons comme exceptionnel, nous avons entraîné par l'injection d'anatoxine mixte une très forte réaction locale et générale chez un jeune sujet qui n'avait jamais été vacciné auparavant. Au point d'injection, nous vîmes apparaître une réaction pseudo-phlegmoneuse,

limitée par un bourrelet très net qui pouvait faire penser à un érysipèle, mais cette zone phlegmoneuse, dure, douloureuse, chaude, était centrée par une zone noirâtre, escharrotique, supportant elle-même une phlyctène. Cette réaction s'accompagnait d'une importante adénopathie axillaire du même côté et de ganglions dans la région de la nuque et de l'occiput, toujours du côté où avait été faite l'injection; signes généraux : température à 39°8, pouls rapide, anorexie.

Douze jours après l'injection, cette réaction était complètement disparue. Une intradermo-réaction pratiquée avec quelques gouttes d'anatoxine donna, en vingt-quatre heures, une forte réaction locale avec poussée thermique et s'atténua au troisième jour (observation VII).

Cette réaction unique, alors que près de sept cents injections d'anatoxine ont été pratiquées dans le service, indique chez ce malade une hypersensibilité extraordinaire et peu courante aux protéines hétérogènes diphtériques. Ce n'est là qu'une exception rarissime qui ne doit pas faire redouter d'employer l'anatoxine au cours du traitement d'une diphtérie. Les avantages de la méthode semblent trop importants pour la négliger.

V. — Médications adjuvantes

Si le sérum constitue la « pierre angulaire » du traitement de la diphtérie, il n'en est pas pour cela tout le traitement. D'autres soins doivent lui être associés, tendant à maintenir l'état général et s'adressant aux complications viscérales, soit pour les prévenir, soit pour les traiter.

Strychnine. — Elle possède une action élective sur la cellule nerveuse dont elle stimule la nutrition fléchissante.

Trousseau l'utilisait à des doses très élevées, jusqu'à 25 milligrammes par jour (Moynier, thèse de Paris, 1855).

Paisseau, Vaille, Janette-Walen la préconisent à très

fortes doses. Eliminée rapidement, ils pensent que la tolérance en est assez grande.

Dans le service, ces doses vertigineuses ne sont pas employées. Elles sont proportionnées à la gravité de la diphtérie, compte tenu, dans une large mesure, du poids approximatif du sujet. D'une manière générale, les doses s'étagent de 3 milligrammes à 12 ou 15 milligrammes. Nous n'injectons en une fois que 3 milligrammes; si une dose supérieure est jugée nécessaire (état général déficient, surtout paralysies...), cette dose est répartie en plusieurs injections de 3 milligrammes, faites à intervalles réguliers dans les vingt-quatre heures, toujours en association avec du camphre en solution, sous forme de solucamphre strychniné. Cette médication, à doses progressivement diminuées, peut être poursuivie jusqu'au cinquantième jour dans les angines qui ont été graves; on peut l'arrêter après le vingtième jour dans les angines plus simples.

La localisation de la diphtérie au larynx est une contre-indication à l'emploi de la strychnine. Celle-ci augmente le laryngo-spasme et peut entraîner des ulcérations du larynx. Cependant, au cours des broncho-pneumonies qui font parfois suite au croup, l'emploi de ce médicament, à petites doses prudentes, donne de bons résultats.

Toni-cardiaques. — La digitale est contre-indiquée au cours de la diphtérie (Dixon-Brugsch) par son risque d'entraîner une bradycardie. Comme toni-cardiaques, nous employons le camphre, la caféine (sauf en cas de myocardite), l'éther, aux doses habituelles. L'ouabaïne, conseillée par Vaquez et Lutembacher, par Cathala, Lesné, donne de bons résultats dans l'insuffisance du myocarde au cours des diphtéries graves ou malignes. Nous l'employons aux doses prescrites : 1/8 de milligramme en injection intra-veineuse, matin et soir, ou bien 1/4 de milligramme de la solution qui permet l'injection intra-musculaire. Elle est contre-indiquée en cas de myocardite grave avec bradyarythmie.

Extraits cortico-surrénaux. — Ils paraissent avoir une action supérieure à celle de la médication surrénale. Ils remédient à l'insuffisance surrénale et ont un rôle hypertenseur. Ils paraissent avoir un rôle favorable dans les cas de syndrome malin. Plusieurs observations ont été publiées à ce sujet, dont trois cas par M. Fontan.

Nous employons les doses de 5 à 10 milligrammes de désoxycorticostérone en solution huileuse, injectés dans le muscle, quotidiennement.

Vitamines. — L'emploi de l'acide ascorbique est prôné en particulier par Bamberger et Wendt. Ils auraient obtenu de bons résultats.

Nous employons surtout la vitamine B. Expérimentalement, sa déficience s'accompagne de manifestations nerveuses, telles que polynévrites. Son emploi dans les paralysies diphtériques paraît donc justifié, à la dose de 1 centigramme, en injections sous-cutanées, durant une semaine.

Cas d'association de germes. — Il est bien connu que le bacille de Löffler, au cours d'une angine diphtérique, peut être associé soit au streptocoque, soit à des germes anaérobies, soit aux deux espèces en même temps. Ces associations donnent alors aux fausses membranes l'aspect clinique caractéristique propre à ces germes.

Nous utilisons, dans ces cas, le sérum antistreptococcique à la dose de 20 à 40 cm^3 et le sérum antigangréneux à la dose de 40 cm^3 au moins. L'injection est faite simultanément avec celle du sérum antidiphtérique. L'emploi de ces deux sérums spécifiques ne nous a donné que d'excellents résultats; leur emploi postérieur à celui du sérum antidiphtérique, dans quelques cas où leur action n'avait pas été jugée nécessaire, a toujours entraîné la disparition rapide des fausses membranes d'aspect sanieux, fétide, alors qu'elle paraissait un peu lente et difficile avant cette injection.

VI. — Les résultats

Ayant ainsi exposé succinctement le traitement opposé à l'angine diphtérique dans le service, essayons d'en étudier les résultats et de les discuter.

Pour avoir une idée exacte des résultats donnés par la méthode de l'injection unique d'une dose de sérum de 20.000 à 60.000 unités antitoxiques, conjointement à l'administration de l'anatoxine de Ramon, il était nécessaire de parcourir les résultats des années précédentes alors que l'on employait des doses plus élevées et ensuite de comparer ces résultats.

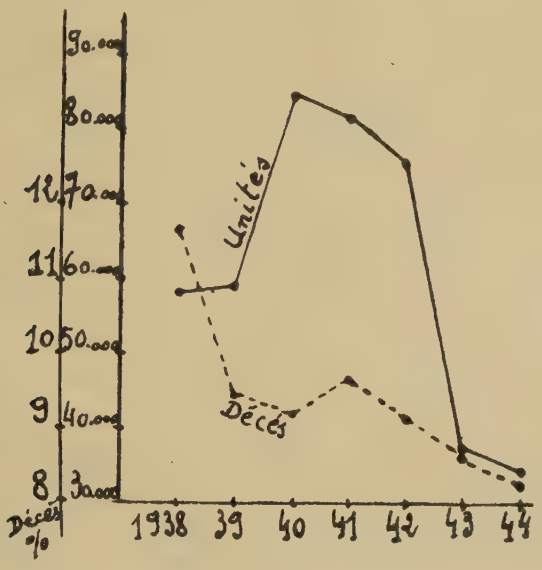
Nous avons donc ouvert les registres des années 1938 et suivantes jusqu'à 1944 inclusivement. En prenant le nombre des malades hospitalisés, nous avons calculé quelle dose moyenne avait été injectée par enfant, au cours de chaque année, et enfin nous avons compté le nombre de décès.

Nous avons obtenu le tableau suivant :

ANNÉES	MALADES	UNITÉS PAR ENFANT	DÉCÈS	POURCENTAGE DES DÉCÈS
1938	112	57.600	13	11,6
1939	169	58.000	16	9,4
1940	227	84.200	21	9,2
1941	238	82.500	23	9,6
1942	250	76.650	23	9,2
1943	288	36.900	24	8,3
1944	233	33.200	19	8,1

Pour en avoir une idée plus nette, si nous mettons en abscisses le chiffre des années et en ordonnées à la fois

le nombre d'unités par enfant et le pourcentage des décès, nous avons alors le graphique suivant :



Nous devons signaler honnêtement que nous avons cru ne pas devoir tenir compte dans notre statistique des malades qui, au cours de ces six années, étaient arrivés mourants dans le service. Nous avons éliminé ceux qui sont morts dans les trois heures qui ont suivi leur admission. Nous estimons, et nous ne pensons pas qu'on puisse nous le reprocher, que le traitement, lorsqu'il avait pu être mis en œuvre, n'avait guère eu le temps d'agir. C'est ainsi que le chiffre de ces hospitalisés fut de 4 ou 5 jusqu'à 1943; cette année, en 1944, il fut de 9. Un d'entre eux mourut avant d'être arrivé jusqu'au service, un autre mourut avant que d'être mis dans le lit. Ces malades furent amenés bien trop tard dans le service, la faute n'incombant ni aux médecins ni à la famille, mais au manque presque absolu de moyens de transport, et ces malades durent attendre, dans leur famille habitant loin de la ville, de nombreuses

heures, quand ce ne fut pas jusqu'à deux jours et davantage.

Les chiffres des malades hospitalisés montrent un accroissement assez régulier; nous pensons qu'il est dû d'abord à l'épidémie qui s'est étendue depuis quatre ans et ensuite à ce que certains malades auraient été utilement soignés dans leur famille si le sérum avait pu être délivré normalement dans les pharmacies.

Les résultats obtenus à la suite des injections de doses modérées de sérum indiquent deux choses : la mortalité n'a pas augmenté; elle a même légèrement diminué.

La première conclusion nous paraît être la plus importante et capitale. Puisque la mortalité n'a pas augmenté, nous estimons donc être en droit de déduire que les doses de sérum employées ont été suffisantes et que l'emploi de doses supplémentaires ou supérieures eût été inutile.

La deuxième conclusion nous paraît moins certaine, car nous pourrions diviser les malades qui ont été hospitalisés dans le service en deux catégories : ceux amenés dans un état très grave, trop tardivement et qui constituent cependant une minorité, et dans l'autre catégorie ceux hospitalisés dans des conditions normales et dont la plus grande partie présentait des angines plus ou moins graves, d'un pronostic beaucoup moins sombre que les autres.

Pour cette raison, nous ne voulons pas affirmer que l'emploi de doses modérées fut certainement un facteur de guérison. Mais, par contre, nous sommes certains que notre modération fut raisonnable : moins de sérum n'a pas entraîné plus de décès.

TRAITEMENT DES PARALYSIES DIPHTÉRIQUES

Le traitement des paralysies diphtériques constitue, lui aussi, un sujet de discussions toujours actuelles. Faut-il ou ne faut-il pas injecter de sérum ? Nous ne saurions avoir l'idée d'apporter au problème une solution définitive. Nous nous contenterons d'exposer la pratique du service : lorsqu'un traitement convenable a été mis en œuvre au cours d'une angine diphtérique, il n'est plus question pour nous de refaire du sérum lorsque survient une paralysie.

Nous ne faisons en cela qu'adopter l'opinion de la majorité des auteurs (Ramon, Debré, Darré, Grenet...). D'ailleurs, dans les paralysies expérimentales, l'évolution n'est pas modifiée par la sérothérapie (Uhry). La toxine déjà fixée sur les tissus nerveux l'est d'une manière définitive et ne peut plus être déplacée par le sérum.

La fréquence de ces paralysies serait de 10 à 20 %, selon les auteurs, chez l'adulte. Chez l'enfant, ce chiffre est moins élevé; si celui-ci résiste moins bien aux premières atteintes, l'adulte paie sa meilleure résistance de complications plus fréquentes. D'après les observations que nous avons pu rassembler dans le service, le pourcentage des paralysies chez l'enfant serait de 5 à 6 %. Les paralysies précoces, au cours de la première semaine de la maladie, sont les plus nombreuses. Les paralysies tardives se rencontrent, mais deviennent plus rares depuis l'emploi de l'anatoxithérapie au cours du traitement.

Les paralysies apparues au cours du traitement qui fut

fait entièrement dans le service ont évolué normalement et progressivement vers la guérison.

Ce traitement n'est donc jamais commencé par l'injection de sérum lorsque le malade en a reçu au début. Un des médicaments les plus utiles est alors la strychnine. Nous l'employons à la dose journalière de 10 à 12 milligrammes, atteinte progressivement, répartie en doses fractionnées de 3 milligrammes par vingt-quatre heures, sous la forme de solucamphre strychniné. Les extraits cortico-surrénaux (10 milligrammes en deux fois) luttent contre l'hypotension et l'asthénie. En cas de troubles cardiaques, les divers toni-cardiaques sont employés, principalement l'ouabaïne.

La vitamine B trouve ici sa meilleure indication (une injection sous-cutanée de 1 centigramme par jour).

MM. Dupérié, Damade et d'autres auteurs injectent à leurs malades atteints de paralysie diphtérique de l'anatoxine, dans le but d'exalter le pouvoir antitoxique de leurs humeurs. Pour nous, puisque l'anatoxine a été injectée dès le début de la maladie, puis quinze jours après, il n'est pas besoin de recourir à cette méthode qui concorde avec la nôtre.

Est-il besoin de dire qu'il faut aussi veiller à l'alimentation des malades et empêcher une déshydratation possible si des vomissements surviennent ? La plupart des auteurs recommandent de donner des aliments liquides. Le Docteur Lartigaut, en vue d'éviter le reflux nasal des liquides, conseille des aliments un peu consistants : purée, potages épais, bouillies épaisses, etc. (observations II, V, VI).

LOCALISATIONS EXTRA-PHARYNGÉES DE LA DIPHTÉRIE

I. — Le croup

Le croup, ou diphtérie laryngée, s'observe surtout entre deux et cinq ans. Si sa fréquence chez l'adulte paraît être de 2 % (Damade), chez l'enfant elle est plus élevée et serait de 15 % environ par rapport aux cas de diphtérie. Il n'est généralement pas primitif, mais secondaire à une rhinite diphtérique méconnue, ou bien à l'extension des fausses membranes du pharynx.

Le traitement que nous lui opposons consiste, en plus du tubage, naturellement, en l'injection de sérum : injection précoce et unique. La dose maxima de 40.000 unités nous a toujours donné de bons résultats. L'anatoxithérapie trouve dans le croup ses mêmes indications. Nous y adjoignons l'application de compresses chaudes autour du cou et, au besoin, l'effet d'antispasmodiques en potion (belladone, bromure, etc.). La strychnine est ici contre-indiquée par suite du danger de laryngo-spasme (observation V).

Le croup peut cependant donner lieu à des broncho-pneumonies par passage des mucosités du pharynx dans la trachée et les bronches à travers le tube. Ces broncho-pneumonies, dues à l'association de bacilles diphtériques et d'autres germes venus du pharynx, sont graves. Là, la strychnine peut avoir de bons effets, mais il faut l'employer à petites doses. Nous utilisons encore dans ce cas les produits sulfamidés aux doses habituelles.

II. — Diphtérie chez les nourrissons

Le nourrisson peut présenter une angine diphtérique tout comme l'enfant plus âgé. Ce n'est toutefois qu'une exception en regard de l'extrême fréquence que revêt chez lui la diphtérie : le coryza. Cette diphtérie nasale chez le nourrisson est fréquente, mais comme ce coryza d'origine diphtérique présente quelquefois l'allure d'un coryza banal, on ne pense pas toujours à rechercher le bacille de Löffler. M. Aubertin (*Journal de Médecine de Bordeaux,* mars 1944) rappelle à juste titre l'extrême fréquence de cette diphtérie nasale chez le nourrisson, avec ses différents signes cliniques : l'écoulement séro-sanguinolent plutôt que purulent, pas toujours unilatéral, accompagné d'une température irrégulière (qui peut aussi manquer), d'un teint pâle, avec ou sans troubles digestifs (anorexie, gêne à la déglutition, vomissement).

Le traitement appliqué dans le service consiste à injecter 10.000 unités antitoxiques de sérum, en moyenne, et à pratiquer la désinfection du nez : gonacrine à 1 p. 200, sulfamides en poudre, le plus souvent II à III gouttes de la solution de novarsénobenzol (0,15 g. de Novar dilué dans 2 cm^3 d'eau distillée).

On pourrait encore appliquer la méthode de Legros par l'emploi des aérosols de sulfapyridine, mais il y faut un appareillage spécial.

Ici, la séro-anatoxithérapie ne saurait être employée puisque l'on sait que tout essai pour provoquer une immunisation active est impossible avant l'âge de quinze à dix-huit mois (Rœmer).

III. — Diphtérie cutanée

La diphtérie cutanée, à laquelle on ne pense pas toujours, doit cependant être présente à l'esprit lorsque des

plaies atones, traînantes, réagissent mal à divers modes de traitement.

Le bacille de Löffler peut se localiser au niveau d'une excoriation de la peau, sur une plaie du cuir chevelu (observation IX), sur les plaies de guerre. Cette dernière localisation avait été mentionnée lors de la guerre 1914-1918; elle s'est montrée assez fréquente lors de la campagne de Russie (Zinkowski), au point que les médecins allemands avaient dû organiser dans les hôpitaux des services spéciaux où n'étaient traités que des cas de diphtérie cutanée.

Le traitement que nous avons opposé aux quelques cas de diphtérie cutanée que nous avons observés chez des enfants, a consisté dans l'injection de sérum à la dose moyenne de 20.000 unités. Localement, soins de propreté et désinfection de la peau et, directement sur la plaie, par l'intermédiaire de compresses stériles, nous appliquons du sérum antidiphtérique (travaux de Besredka, 1939). Nous délaissons les antiseptiques; tous ont été plus ou moins employés, sans grands résultats. Certains auteurs préconisent aussi les irradiations locales d'air chaud, de rayons ultra-violets.

La strychnine retrouve là aussi ses mêmes indications. Il en est de même des vitamines (observation IX).

IV. — Diphtérie oculaire

Le bacille diphtérique peut se localiser au niveau de la conjonctive et entraîner la production d'une fausse membrane. Un œdème palpébral important apparaît, entraînant l'occlusion de l'œil. On note les signes habituels de l'intoxication diphtérique : pâleur, asthénie, pouls accéléré. La conjonctive est très rouge; dans les culs-de-sac conjonctivaux, on découvre une fausse membrane adhérente grisâtre. Il y a peu de larmoiement. La cornée est souvent indemne, tout au moins au début, car si l'on n'intervient pas, elle

finit par s'ulcérer, se perfore et entraîne la fonte purulente de l'œil.

Dans les deux cas que nous avons observés, la dose de sérum injecté fut de 20.000 unités. Localement, on peut employer des collyres non irritants : argyrol à 2 p. 100, mercurochrome à 1 p. 100, bleu de méthylène à 1 p. 100. Suivant les indications du Docteur Pesme, nous nous sommes contenté d'appliquer au niveau de la conjonctive de la poudre de sulfamides (observation VIII).

OBSERVATIONS

Observation I

S... (Simone), onze ans, non vaccinée, entre dans le service le 1er novembre 1944 pour angine diphtérique. Elle a été soignée chez elle, durant sept jours, par des gargarismes et des badigeonnages.

A son arrivée, elle est prostrée, a le teint cireux; le cou est proconsulaire; sur les amygdales, de fausses membranes volumineuses, gris foncé; l'haleine est très fétide.

Foie normal. Bruits du cœur normaux. Pouls à 130. Température : 38°2.

Traitement : 40.000 unités de sérum antidiphtérique;
20 cm³ de sérum antigangréneux;
20 cm³ de sérum antistreptococcique;
Strychnine : 3 milligrammes. Solucamphre.

2 novembre. — Les fausses membranes ayant peu régressé, on injecte un complément de 20.000 unités. Il y a de l'oligurie. La malade est toujours prostrée. Devant cet état d'intoxication, au troisième jour de la maladie, devant l'oligurie, on donne de la théobromine (XL gouttes en quatre fois).

3 novembre. — Amélioration. Les fausses membranes ont disparu. Urines : 500 cm³.

7 novembre. — Urines : 1 l. 300 par vingt-quatre heures.

9 novembre. — Eruption sérique discrète.

17 novembre. — Un ensemencement pratiqué montre encore la présence de bacille diphtérique moyen. La malade se plaint de douleurs vagues, tantôt au point solaire, tantôt au point vésiculaire. Température normale.

19 novembre. — Ces douleurs ont disparu.

Suites normales. Guérison.

Observation II

B... (Jean), onze ans, arrive dans le service le 22 septembre 1944 atteint d'une angine diphtérique depuis deux jours. Il n'est pas vacciné.

Depuis le début de l'angine, il parle d'une voix nasonnée; il présente une dysphagie légère. Température, 39°; pouls, 120. Légère adénopathie cervicale bilatérale. La gorge est rouge; sur l'amygdale gauche, une fausse membrane volumineuse.

Traitement : 50.000 unités. Anatoxine : 2 cm³.

23 septembre. — Le nasonnement persiste toujours; on fait 6 milligrammes de strychnine en trois fois. Température à 38°, pouls à 130.

24 septembre. — La voix paraît plus claire. La fausse membrane régresse. La température reste à 38°.

27 septembre. — La fausse membrane, quoique plus petite, demeure grisâtre. On emploie des lavages au bock avec du sérum physiologique dont on instille quelques gouttes dans chaque narine.

29 septembre. — La fausse membrane a disparu. Température normale.

9 octobre. — Deuxième injection d'anatoxine mixte.

10 octobre. — Forte réaction locale au point d'injection : placard érythémateux, douleurs, impotence. Température, 39°4.

16 octobre. — La température est normale. Micropolyadénopathie généralisée.

23 octobre. — Paralysie du voile, voix très nasonnée rendant la parole difficile. Pas de reflux des liquides. Strychnine : 9 mg. en trois fois.

24 octobre. — Des troubles de l'accommodation apparaissent. Les réflexes tendineux sont normaux. Strychnine : 12 mg.

3 novembre. — Les troubles de l'accommodation sont en voie de régression. La paralysie du voile persiste. Mais légère arythmie. Ouabaïne : 1/4 de mg. intraveineux.

15 novembre. — La paralysie du voile est presque disparue; l'accommodation est normale. Les bruits du cœur sont normaux.

Suites régulières.

Observation III

L... (Ginette), quatorze ans, aurait été vaccinée contre la diphtérie vers l'âge de six ans et souffre fréquemment d'angines. Elle entre dans le service le 26 septembre 1944. Le 20 septembre, elle avait un coryza et présentait un peu de dysphagie : gargarismes, compresses chaudes. Le 25, épistaxis qui dure environ une heure; elle a toujours un coryza. Le 26, ce coryza est séro-sanguinolent. Un médecin appelé fait le diagnostic de diphtérie et l'envoie à l'hôpital.

A l'examen, la malade est fatiguée, pâle, le teint plombé. Les lèvres sont couvertes de fuliginosités. Le coryza est abondant. Les amygdales sont recouvertes d'une fausse membrane. L'haleine est fétide. Adénopathie bilatérale, avec péri-adénite. Foie normal. Bruits du cœur normaux, pouls à 110. T. A. : 10 - 5, indice : 4.

Traitement : 60.000 unités de sérum antidiphtérique;
20 cm³ de sérum antigangréneux;
20 cm³ de sérum antistreptococcique;
Camphre, Syncortyl : 10 mg.;
Ouabaïne : 1/8 de mg.;
Strychnine : 6 mg.

28 septembre. — Les fausses membranes ont nettement régressé. Le coryza persiste, quoique moins abondant. La malade est reposée. Urines : 500 cm³.

29 septembre. — Les fausses membranes se sont détachées. Les amygdales restent grosses et rouges. Urines : 600 cm³. Cœur normal.

30 septembre. — La gorge est complètement nettoyée.

Les jours suivants, évolution normale. La malade a reçu au cours du traitement trois injections d'anatoxine mixte.

Observation IV

L... (Maryse), bébé de dix-huit mois, présente le 3 mai 1944 une conjonctivite soignée par un collyre. La maman prétend que son enfant toussait et avait de la difficulté pour déglutir.

Le 8 mai, le médecin fait le diagnostic de « laryngite » et

injecte en trois jours 11.000 unités (3.000, 3.000 et 5.000), puis donne un traitement sulfamidé les trois jours suivants.

L'enfant continue à tousser, à avoir de la dysphagie. Un ensemencement décèle la présence de bacille diphtérique. On amène la petite malade à l'hôpital le 7 juin et l'on fait une injection de 30.000 unités.

8 juin. — Eruption sérique. La température monte de 38°1 à 38°8. Les fausses membranes, sphacéliques, étendues sur les amygdales, les piliers, la luette, sont en voie de détersion. On découvre encore des plaques de stomatite, de la gingivorragie. On donne du Thrombyl et de l'acide ascorbique.

12 juin. — La température est à 39°. Prostration. Strychnine : 2 mg.

14 juin. — L'éruption est devenue pétéchiale. Les phénomènes thermiques diminuent légèrement. L'enfant paraît très fatiguée et présente des signes d'une laryngite sérique.

16 juin. — Etat stationnaire.

20 juin. — La température croît progressivement et atteint 41°. La malade présente des convulsions toniques et cloniques. Les masses musculaires sont très dures au palper, les muscles paraissent tétanisés. Il n'y a cependant pas de raideur de la nuque. Les réflexes sont normaux. Les pupilles sont dilatées, mais la malade reçoit de l'atropine en raison de son très mauvais état oculaire : kératite avec hypopion.

On remplace la strychnine par du gardénal et du bromure.

21 juin. — Température à 41°. Malade abattue, urinant normalement car elle se souille fréquemment. L'éruption laisse place à des éléments maculeux, rouge vif, de la dimension d'une lentille, disséminés à la face et aux jambes principalement.

On pratique une hémoculture qui restera négative.

Le soir, vers 22 heures, la malade meurt en état de collapsus.

Observation V

R... (James), trois ans, entre dans le service le 27 septembre 1943. Le 26, au réveil, l'enfant avait présenté une toux rauque et une voix éteinte. Le 27, comme il se présente des

symptômes asphyxiques, le médecin consulté le fait transporter à l'hôpital.

A son arrivée, l'enfant présente un facies normal, aux joues rosées. Il a un peu de dyspnée sans tirage, un peu de cornage. Il n'y a pas d'adénopathies. Sur chaque amygdale, on trouve une fausse membrane, plutôt petite. Température : 38°6. Pouls : 120. Bruits du cœur nomaux.

On injecte 40.000 unités de sérum, anatoxine 2 cm^3, et on pratique le tubage.

Il y a cependant, dès le début, une paralysie du voile; aussi donne-t-on 3 mg. de strychnine.

30 septembre. — La température est tombée. On enlève le tube.

4 octobre. — Eruption sérique banale. La température remonte à 38°8 et redescend à la normale le quatrième jour.

12 octobre. — Seconde injection d'anatoxine. La température fait un clocher à 38°; trois jours après, elle est redevenue normale.

20 octobre. — L'enfant présente une paraplégie flasque. Il ne peut se tenir debout; la force segmentaire est un peu conservée; les réflexes tendineux sont abolis aux quatre membres. Pas de troubles sensitifs, pas de troubles de l'accommodation. Il persiste toujours une parésie du voile.

Les bruits du cœur sont bien frappés; il y a seulement un peu d'éréthisme. Pouls à 120. Température : 37°4. Albuminurie : 0,25 g.

Strychnine : 10 mg. Solucamphre. Bévitine.

1er novembre. — La paraplégie s'améliore progressivement. L'enfant se tient debout sans tomber, mais il ne peut encore marcher correctement. Les réflexes rotuliens et achilléens réapparaissent petit à petit, les achilléens en premier lieu. Le pouls est instable, la température est normale.

12 novembre. — L'amélioration est très nette. L'enfant marche. Le pouls devient plus régulier. La température est toujours normale.

Suites régulières. Guérison.

Observation VI

J... (Claudette), six ans, présente le 2 septembre 1943 une angine diphtérique bénigne pour laquelle elle a reçu 30.000 unités de sérum, injectées par le médecin de sa famille. Vers le 20 septembre, elle a présenté une paralysie du voile qui a duré huit à dix jours, et tout a paru rentrer dans l'ordre. Le 15 octobre, la maman s'aperçoit que sa fillette marche mal et, le 19, elle fait appeler le médecin qui constate une incoordination des mouvements de la marche, un certain degré de parésie et de paresthésie, un facies hébété, un certain déficit intellectuel. Il décide alors d'envoyer la malade à l'hôpital.

A l'examen, aux membres inférieurs, la motilité segmentaire est normale, mais la force paraît diminuée, surtout au niveau des fléchisseurs. Les réflexes rotuliens et achilléens sont abolis. Pas de signe de Babinski. Le signe de Romberg existe, accusé par l'occlusion des yeux. La marche est titubante, ébrieuse. L'épreuve du talon sur le genou montre un peu d'ataxie cinétique.

Les muscles abdominaux sont déficients, la malade ne peut s'asseoir seule sur son lit. Les réflexes cutanés abdominaux sont abolis.

Aux membres supérieurs, la force segmentaire est diminuée, surtout à gauche, la mobilité est normale. Les réflexes tendineux sont abolis. Ataxie cinétique mise en évidence par l'épreuve du doigt sur le nez. Le mouvement de moulinet ne peut être correctement exécuté.

Au niveau de la gorge, le voile est inerte, insensible. Les liquides refluent par le nez, la malade s'engoue à la déglutition des solides. La voix est un peu nasonnée.

Au niveau de l'œil, on ne peut mettre en évidence une paralysie de l'accommodation. La motricité extrinsèque de l'œil est normale.

La température est normale, le pouls à 100. Les bruits du cœur sont bien frappés.

Traitement : on ne refait pas de sérum, mais on injecte 2 cm^3 d'anatoxine mixte, la malade n'en ayant pas reçu lors de son angine.

Strychnine : 2 mg. Syncortyl : 5 mg.

21 octobre. — Strychnine : 6 mg. Bévitine : 1 cg.

22 octobre. — 8 mg. de strychnine. La température est à 37°9, le pouls monte à 130.

23 octobre. — 10 mg. de strychnine.

27 octobre. — 12 mg. de strychnine. Le pouls est redescendu à 110. Les bruits du cœur sont toujours restés normaux. La température est normale.

2 octobre. — Amélioration très nette. La motilité des membres est plus régulière. Les réflexes sont réapparus. Le pouls tombe à 100. On arrête les injections de strychnine.

6 octobre. — Seconde injection d'anatoxine : peu de réaction.

21 octobre. — Troisième injection d'anatoxine.

Suites normales et régulières.

Observation VII

L... (Bernard), six ans, est amené dans le service le 1er janvier 1945 parce qu'il est atteint d'une angine diphtérique. Il n'a jamais été vacciné.

On lui injecte 40.000 unités de sérum antidiphtérique et, selon l'habitude, 2 cm³ d'anatoxine mixte. Au moment de cette injection, il ressent à l'épaule la brûlure habituelle.

Vingt-quatre heures après, il présente une grosse réaction locale avec œdème, placard érythémateux de la dimension d'une pièce de cinq francs. On lui met un cataplasme de farine de lin.

Quarante-huit heures après, c'est un grand placard ovalaire siégeant au niveau de la fosse sus-épineuse et la débordant. Il mesure 12 centimètres sur 6. Au point de l'injection se forme une zone noirâtre de la dimension d'une pièce de deux francs et au centre de cette dernière se voit une phlyctène.

Au palper, cette zone érythémateuse est dure, limitée par un bourrelet net. N'était la zone escharrotique centrale, on aurait l'impression d'être en face d'un érysipèle, d'autant que les signes généraux sont sérieux : température, 39°8; pouls rapide; anorexie. Très vive douleur locale.

L'angine a évolué normalement. Il ne reste plus de fausse membrane. Il y a quelques ganglions cervicaux, mais on note

une importante adénopathie axillaire gauche, des ganglions à la nuque et dans la région occipitale gauche.

Troisième jour. — L'angine est guérie. La réaction phlegmoneuse gauche évolue avec les mêmes caractères. La phlyctène s'est rompue, laissant une ulcération suintante. Devant l'aspect inflammatoire et à cause du bourrelet toujours très net, on donne 3 g. de Rubiazol par vingt-quatre heures.

Mais dans la moitié droite du corps, entre D_{12} et S_2 environ, sur tout le territoire radiculaire intéressé est apparue une zone de pigmentation érythémateuse avec, par endroits, des papules plus ou moins confluentes; elles ont un aspect « urticarien » qui cadre mal avec le diagnostic de zona et la piqûre en leur centre est ressentie comme douloureuse.

Les jours suivants, cette plaque pigmentée disparaît.

6 janvier 1945. — Eruption sérique banale. La réaction phlegmoneuse disparaît lentement.

16 janvier. — Toute réaction terminée, on essaie de pratiquer une intradermo-réaction avec quelques gouttes d'anatoxine. On obtient après ving-quatre heures une grosse réaction locale avec poussée thermique, qui s'atténue au troisième jour.

Durant toute cette période, on n'a pas trouvé d'albumine dans les urines.

Observation VIII

D... (Brigitte), nourrisson de quatre mois, est amenée à la consultation le 20 août 1944 parce que, depuis deux jours, elle présente une conjonctivite. C'est un bébé magnifique, mais qui présente un œdème dur, ne siégeant que sur les paupières et bilatéral. Il n'y a pas d'épiphora. L'occlusion des yeux est totale. En écartant les paupières, on voit dans le cul-de-sac inférieur droit une fausse membrane grisâtre. La cornée paraît intacte. On pratique un ensemencement qui indiquera la présence de bacille diphtérique moyen.

Pas de coryza. Le rhino-pharynx est un peu rouge. Adénopathie cervicale légère. Température : 38°.

Traitement : 10.000 unités de sérum antidiphtérique.

23 août. — Température à 40°. Pas d'amélioration. On

injecte un supplément de 10.000 unités. Le Docteur Pesme (ophtalmologie) consulté, confirme le diagnostic, approuve le traitement et demande que l'on ajoute de la poudre de sulfamides sur la conjonctive.

25 août. — Amélioration nette; l'œdème a diminué, l'occlusion des yeux n'est que partielle.

27 août. — La température baisse brusquement à 37°3.

30 août. — Le bébé ouvre les yeux, les paupières sont normales, il n'y a plus trace de fausse membrane.

31 août. — Eruption sérique. Clocher thermique à 38°3.

9 septembre. — Ensemencement négatif au niveau de l'œil et du nez.

14 septembre. — On trouve quelques légers râles de bronchite. La température est instable.

22 septembre. — L'œdème des paupières est réapparu. L'ensemencement montre du bacille diphtérique moyen. On ne fait pas de sérum, on applique seulement de la poudre de sulfamides.

25 septembre. — La température est redevenue normale.

27 septembre. — Dacryocystite gauche. Ponction au stylet des voies lacrymales par le Docteur Pesme.

29 septembre. — Température normale; elle le restera les jours suivants. Le bébé sort guéri.

Observation IX

Il s'agit d'un enfant d'un mois et demi, soigné depuis deux semaines pour une plaie du cuir chevelu, ressemblant d'abord à une lésion purulente et actuellement à une escarre.

A la consultation du 26 avril 1944, on constate que le nourrisson avale difficilement, mettant longtemps à prendre le sein et le biberon, cela depuis une semaine. Il est pâle, affaibli, les mains sont gonflées et rouges, le visage œdémateux. On note encore un peu de circulation collatérale, de la dyspnée inspiratoire sans cornage. Par ailleurs, l'enfant est constipé et présente un coryza bilatéral.

27 avril. — L'enfant est plus fatigué. Pas de fièvre, pas d'angine, pas de muguet, pharyngite discrète. Mais, lors d'un

effort de vomissement, on extirpe une sorte de fausse membrane petite, ne se dissociant pas dans l'eau. A l'examen bactériologique, présence de cocci.

28 avril. — Etat précaire, avec hypothermie. Les quatre membres sont inertes et les membres supérieurs sont flasques.

La lésion du cuir chevelu siège dans la région temporo-occipitale gauche et présente l'aspect d'une escarre arrondie, polycyclique, de 4 à 5 centimètres de diamètre. Les tissus sont secs, le fond est représenté par une croûte noirâtre et les bords durcis, taillés à l'emporte-pièce. On n'a pas noté d'adénopathie.

Le nourrisson présente en outre un coryza séro-sanguinolent.

Le prélèvement pratiqué montre la présence :

Au niveau du cuir chevelu :

De bacilles diphtériques longs; de staphylocoques; absence de trépomènes.

Au niveau du nez :

Bacilles diphtériques longs.

Autres examens :

Urine : albuminurie à 0,20 g.

Sang : réaction de Meinicke négative.

Traitement :

20.000 unités de sérum antidiphtérique;

Localement : sérum sur le pansement;

Strychnine. Sérum glucosé.

Evolution normale vers la guérison.

CONCLUSIONS

Nous croyons pouvoir tirer de ce travail les conclusions suivantes :

1° Les grosses doses de sérum sont inutiles. Les doses préconisées par l'arrêté ministériel du 20 janvier 1944 sont suffisantes.

2° L'essentiel est de pratiquer une injection suffisante de sérum le plus tôt possible.

3° L'injection de toute la dose de sérum en une seule fois permet à cet égard d'obtenir dans les délais minima le maximum d'immunité passive et, par conséquent, de gagner du temps.

4° La pratique de la séro-anatoxithérapie n'entraîne aucun accident notoire. Elle a pour résultat de diminuer la fréquence et l'importance des paralysies diphtériques tardives et d'augmenter le pourcentage des cas d'immunité postdiphtérique.

5° L'injection de sérum dans les paralysies diphtériques est inutile lorsque l'angine a été correctement traitée.

SERMENT

En présence des Maîtres de cette Ecole, de mes condisciples, je promets et je jure d'être fidèle aux lois de l'honneur et de la probité dans l'exercice de la Médecine.

Je donnerai mes soins à l'indigent et n'exigerai jamais un salaire au-dessus de mon travail. Admis dans l'intérieur des maisons, mes yeux ne verront pas ce qui s'y passe; ma langue taira les secrets qui me seront confiés, et mon état ne servira pas à corrompre les mœurs ni à favoriser le crime.

Reconnaissant envers mes Maîtres, je tiendrai leurs enfants et ceux de mes confrères pour des frères, et s'ils devaient apprendre la médecine ou

recourir à mes soins, je les instruirais et les soignerais sans salaire ni engagement.

Si je remplis ce serment sans l'enfreindre, qu'il me soit donné de jouir heureusement de la vie et de ma profession, honoré à jamais parmi les hommes. Si je le viole et que je me parjure, puissé-je avoir un sort contraire.

Vu : *Le Doyen,*
R. DUPÉRIÉ.

Vu, bon à imprimer :
Le Président,
G. DUBREUIL.

Vu et permis d'imprimer :
Bordeaux, le 21 Février 1945.
Le Recteur,
A. MARCHAUD.

BIBLIOGRAPHIE

AUBERTIN (E.). — Le dépistage de la diphtérie nasale des nourrissons. *Journal de Médecine de Bordeaux*, mars 1944.

AUBERTIN (E.) et BOUDOU. — A propos d'un cas de diphtérie chez un adulte traité par erreur par 150 cm³ d'anatoxine. *Paris Médical*, 1932.

CHALIER et REVOL. — La diphtérie chez les vaccinés. *Journal de Médecine de Lyon*, 1941.

DAMADE et LAVIGNOLLE. — Le syndrome malin tardif des polynévrites diphtériques. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1943.

DAMADE, LAVIGNOLLE et PELLETIER. — Sur la fréquence du croup dans l'épidémie actuelle de diphtérie. *Journal de Médecine de Bordeaux*, juillet 1944.

DEBRÉ, RAMON et BERNARD. — La sérothérapie antidiphtérique. *Gazette médicale de France*, 1932.

DEBRÉ, RAMON et SÉE. — Traitement de la diphtérie par l'injection unique de sérum antidiphtérique. *Revue d'Immunologie*, 1935.

DELIGDISCH. — L'infection diphtérique des plaies. Thèse, Paris, 1936.

ECK. — Les paralysies diphtériques. Déductions thérapeutiques. Thèse, Paris, 1936.

ENCYCLOPÉDIE MÉDICO-CHIRURGICALE. PÉDIATRIE. — Traitement de la diphtérie.

FONTAN. — De l'emploi de la désoxycorticostérone dans la diphtérie. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1943.

FONTAN et VERGER. — Angine diphtérique chez un nouveau-né de quinze jours. Sérothérapie. Guérison. *Journal de Médecine de Bordeaux*, 1943.

GIRAUD. — La sérothérapie dans le traitement de la diphtérie. *Presse Médicale*, 1943.

GIRAUD, SÉNEZ et MARCORELLES. — A propos du pronostic des diphtéries malignes. *Presse Médicale*, 1943.

GRENET. — Conférences cliniques de médecine infantile, 2e série. 1940.

JANETTE-WALEN (Franck). — Strychnine et strychnothérapie intensive. Son application dans le traitement des diphtéries malignes. Thèse, Paris, 1936.

Legros. — Essai de traitement des porteurs de germes diphtériques par les aérosols de sulfapyridine. *Presse Médicale,* 1943.

Lereboullet. — Notions relatives à la prophylaxie et au traitement de la diphtérie. *Gazette hebd. des Sciences médicales,* 1926.

Lereboullet. — La lutte actuelle contre la diphtérie chez l'enfant. *Paris Médical,* 1939.

Marfan. — Leçons cliniques sur la diphtérie.

Marfan. — Sur l'efficacité et sur les doses du sérum antidiphtérique. *Le Nourrisson,* 1931.

Marquézy. — Sérothérapie antidiphtérique. *Bulletin de Médecine de Paris,* 1936.

Marquézy, Delaunay et Richou. — Séro-anatoxithérapie chez l'adulte. *Archives de Médecine des Enfants,* 1939.

Meunier (André). — Dix observations de diphtérie cutanée. Thèse, Paris, 1939.

Monnier. — La sérothérapie suivant les formes cliniques de l'angine diphtérique. Thèse, Paris, 1930.

Péhu et Durand. — Sur l'emploi des fortes doses de sérum antidiphtérique. *Lyon Médical,* 1919.

Raine. — La sérothérapie antidiphtérique. Son influence sur le pronostic de la diphtérie. Thèse, Paris, 1936.

Renard et Nataf (Roger). — Conjonctivite pseudo-membraneuse. Traité d'ophtalmologie, Masson, 1939.

Savy. — Traitement de la diphtérie. Traité de thérapeutique, tome 3.

Sédaillan, Flotard (M[lle]) et Gontier. — De l'emploi de la séro-anatoxithérapie dans le traitement de la diphtérie. *Presse Médicale,* 1943.

Trousseau. — Cliniques médicales, tome 1, 1873.

Willemin, Clog et Muller. — Détermination clinique de la dose nécessaire en matière de sérothérapie antidiphtérique. *Bull. Soc. Pédiatrie,* Paris, 1934.

Bordeaux. — Imp. E. Drouillard, 3, place de la Victoire. — N° 31.2174